



Schleimhautbeteiligung bei Epidermolysis bullosa

Klinik und Therapiemaßnahmen

Hereditäre Epidermolysis bullosa (EB) umfasst eine heterogene Gruppe von seltenen Genodermatosen, die durch Fragilität der Haut und Schleimhäute mit konsekutiver Blasen-/Erosionsbildung gekennzeichnet ist. Die diesen Erkrankungen zugrunde liegenden genetischen Defekte beeinträchtigen die strukturelle und funktionelle Integrität der intraepidermalen Adhäsion bzw. dermoepidermalen Verankerung und führen zur Zell- bzw. Gewebedehiscenz [1]. Da Indexgene zum Teil auch in anderen epitheltragenden (Gastrointestinal-, Respirations-, Urogenitaltrakt) oder mesenchymalen (Skelettmuskel) Organen exprimiert werden, können Schleimhaut- und Extrakutanmanifestationen bei EB relevante Komplikationen darstellen. Diese entwickelt sich dann zu einer Multisystemerkrankung mit konsiderabler Morbidität und Mortalität [2].

Das Ausmaß der Hautläsionen und assoziierter Schleimhaut- sowie extrakutaner Beteiligung variiert stark in Abhängigkeit vom EB-Subtyp und Alter des Patienten. Pathologien an den Schleimhäuten findet man bei allen 4 Haupttypen (■ **Tab. 1** und **2**), diese tragen v. a. bei schwereren Formen zu einem deutlich ungünstigeren Krankheitsverlauf bei [3]. In Ermangelung einer (breit verfügbaren) kurativen Therapie basiert das Patientenmanagement primär auf präventive Maßnahmen, Früherkennung und symptomatischer Behandlung. Kontrollierte Studien an EB-Patienten sind aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nur begrenzt verfügbar, was den Stellenwert von Erfahrungswerten und Empfehlungen seitens der Betroffenen sowie der

behandelnden Ärzte und Pflegekräfte zu Behandlungsmaßnahmen hervorhebt [4, 5].

» Die überwiegend symptomatischen Behandlungsansätze basieren hauptsächlich auf Erfahrungswerten

Im Folgenden werden komplikative Manifestationen der EB an den Schleimhäuten (oropharyngeal, gastrointestinal, respiratorisch, okulär, urogenital) und aktuelle präventive/supportive Therapieoptionen zusammengefasst.

Oropharyngeale Beteiligung

Oropharyngeale Schleimhautläsionen kommen mit unterschiedlicher Prävalenz und Ausprägung bei allen Subtypen der EB vor, wobei Patienten mit rezessiv dystropher EB (RDEB) und generalisierter, schwerer junctionaler EB (gs-JEB) generell die stärkste Symptomatik aufweisen [2].

Epidermolysis bullosa simplex

Eine Fragilität der Schleimhäute besteht abhängig vom Subtyp bei ungefähr einem Drittel aller Epidermolysis-bullosa-simplex (EBS)-Patienten [6]. Es überwiegt eine milde Ausprägung mit Erythemen, Blasen unterschiedlicher Größe und Erosionen, die meist sekundär nach (oft schon minimalen) Traumata oder mechanischer Gewebemanipulation entstehen. Symptome manifestieren sich v. a. in der perinatalen/infantilen Periode und

zeigen eine Tendenz zur Besserung mit zunehmendem Alter (potenzielle Auswirkung der allgemeinen funktionellen/kompensatorischen Reifung der Haut). Schwerwiegende Komplikationen und Wundheilungsstörungen bleiben meist aus. Eine Ausnahme hierzu stellt die generalisierte, schwere EBS dar, wo auch Defektheilung mit Narbenbildung beobachtet wird (■ **Abb. 1a**; [6, 7]).

Junktionale Epidermolysis bullosa

Orale Blasen/Ulzerationen findet man bei ca. 90 % aller Patienten mit junctionaler Epidermolysis bullosa (JEB). Eine milde Symptomatik mit niedrigem Risiko für intraorale Vernarbungen und tendenzieller Besserung bis zum Erwachsenenalter ist mit der generalisierten intermediären JEB assoziiert. Ausgedehntere Läsionen hingegen werden beim Typ der gs-JEB beobachtet. Pathognomonisch für diese Form sind prominente periorale/-nasale krustige sowie hämorrhagische Granulationen, die zur Okklusion der Nasenlöcher und Atembehinderung führen können und typischerweise ab dem 3. Lebensmonat (gelegentlich auch früher) auftreten, sich meist aber bis zum Erwachsenenalter regredient zeigen (■ **Abb. 1b**). Weitere Komplikationen bei diesem Subtyp sind Mikrostomie und reduzierte Mobilität der Lippen und Zunge aufgrund fortschreitender Fibrosierung/Vernarbung [2]. Zudem sind diverse Abnormalitäten der Zahnentwicklung wie Zahnschmelzhypoplasie, -hypomaturation und -hypokalzifikation sowie Zahnhypoplasie mit JEB assoziiert (Rolle der betroffenen Strukturproteine in der Histomorphoge-

Tab. 1 Derzeit bekannte Hauptgruppen und Subtypen von Epidermolysis bullosa (EB)

Level der Spaltbildung	Haupttypen	Hauptsubtypen	Subtypen		
Suprabasal	EB simplex (EBS)	Suprabasale EBS	Akrales Peeling-Skin-Syndrom (APSS)		
			EBS superficialis		
			Akantholytische EBS		
			„Skin fragility syndrome“		
			EBS, lokalisiert		
		Basale EBS	EBS, generalisiert schwer		
			EBS, generalisiert intermediär		
			EBS mit gesprenkelter Pigmentierung		
			EBS, zirzinär wandernd		
			EBS, autosomal-rezessiv K14		
			EBS mit muskulärer Dystrophie (EBS-MD)		
			EBS mit Pylorusatresie		
			EBS-Ogna		
			EBS, autosomal-rezessiv, BP230 defizient		
			EBS, autosomal-rezessiv, Exophilin 5 defizient		
Intralamina lucida	Junktionale EB (JEB)	JEB, generalisiert	JEB, generalisiert schwer		
			JEB, generalisiert intermediär		
			JEB mit Pylorusatresie		
			JEB, später Beginn		
			JEB mit respiratorischer und renaler Beteiligung		
			JEB, lokalisiert		
		JEB, lokalisiert	JEB inversa		
			JEB-LOC-Syndrom		
		Sublamina densa	Dystrophe EB (DEB)	Dominante DEB (DDEB)	DDEB, generalisiert
					DDEB, akral
DDEB, prätibial					
DDEB, pruriginosa					
DDEB, isolierter Nagelbefall					
DDEB, bullöse Dermolyse des Neugeborenen					
Rezessive DEB (RDEB)	RDEB, generalisiert schwer				
	RDEB, generalisiert intermediär				
	RDEB inversa				
	RDEB, lokalisiert				
	RDEB, prätibial				
	RDEB, pruriginosa				
	RDEB zentripetal				
	RDEB, bullöse Dermolyse des Neugeborenen				
	Variabel			Kindler-Syndrom	
EBS Epidermolysis bullosa simplex, JEB junktionale Epidermolysis bullosa, DDEB dominante dystrophe Epidermolysis bullosa, RDEB rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa					

EBS Epidermolysis bullosa simplex, *JEB* junktionale Epidermolysis bullosa, *DDEB* dominante dystrophe Epidermolysis bullosa, *RDEB* rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa

nese der Zahnanlage). Generell besteht – wie auch bei der RDEB – ein erhöhtes Risiko für Karies bei dieser Patienten-
gruppe (s. unten) [8–10].

Dystrophe Epidermolysis bullosa

Generalisierte rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa

Die oropharyngeale Mukosa von beinahe allen Patienten mit schwerer generalisierter RDEB (gs-RDEB) ist äußerst vulnabel und kann sich bereits spontan lösen. Symptome (Blasen, Erosionen, später auch intraorale Milien) werden meist schon kurz nach der Geburt manifest und präsentieren sich an der gesamten oralen Schleimhaut mit Prädisposition mechanisch exponierter Areale wie der Zunge, wodurch Beeinträchtigungen beim Saugen/Stillen von Neugeborenen resultieren können. Rezidivierende Blasenbildung, chronische Inflammation und Narbenbildung führen zu einschneidenden Veränderungen der oralen Architektur: Zungenpapillen schwinden bzw. fehlen von Geburt an, die Zunge verwächst mit dem Mundboden (Ankyloglossie), eine Obliteration des Vestibulum oris ist häufig. Mehr als 80 % der Patienten mit gs-RDEB entwickeln eine progressive Mikrostomie, wodurch Nahrungsaufnahme, Sprechen und Hygienemaßnahmen, aber auch Zahnbehandlungen und anästhesiologische Maßnahmen (Intubation!) deutlich erschwert werden ([6, 11]; ■ Abb. 1c).

» An der enoralen Schleimhaut können Plattenepithelkarzinome auftreten

Zudem ist zu beachten, dass metastasierende Plattenepithelkarzinome (häufigste Todesursache bei RDEB) auch an den Schleimhäuten (vorwiegend an der Zunge) auftreten können. Insofern sind engmaschige klinische Observanz der oropharyngealen Mukosa und kurzfristig zielgerichtete (biopsische) Abklärung suspekter Läsionen (z. B. chronische Ulzera mit Leukoplakien oder erhöhten, indurierten Rändern) indiziert [12, 13].

Rezessiv dystrophe Epidermolysis bullosa inversa

Beinahe alle Patienten mit RDEB inversa leiden unter meist ausgedehnter Blasenbildung an den oropharyngealen Schleimhäuten (v. a. sublingual). Auch hier ist mit Vernarbungen und ihren Komplikationen (Ankyloglossie, partielle Obliteration des Vestibulum oris, Mikrostomie) zu rechnen [1, 6].

Dominante dystrophe Epidermolysis bullosa

Die dominante dystrophe Epidermolysis bullosa (DDEB) zeigt im Vergleich zur RDEB eine mildere Schleimhautbeteiligung (Prävalenz 20–40 %). Langzeitkomplikationen durch signifikante Vernarbungen sind selten [3, 6].

Kindler-Syndrom

Das Spektrum oropharyngealer Schleimhautbeteiligung bei Neugeborenen und Kindern mit Kindler-Syndrom umfasst alle Schweregrade, der Verlauf bleibt meist stabil. In Einzelfällen wurden Mikrostomie und (partielle) Obliteration des Vestibulum oris sowie ein Plattenepithelkarzinom am harten Gaumen beschrieben. Primär kennzeichnend für diese Patientengruppe ist das erhöhte Risiko (Prävalenz ca. 70 %) für Gingivahyperplasie und extensive Periodontitis mit früherem Beginn und schnellerer Progression [1, 6].

Therapie oropharyngealer Schleimhautläsionen

Wichtigste Behandlungsmaßnahme ist die Prävention von Blasen-/Erosionsbildung, wobei die oropharyngeale Mukosa v. a. durch die Notwendigkeit der Nahrungsaufnahme und Maßnahmen der Mundhygiene nicht gänzlich von Irritationen verschont bleiben kann.

» Prävention ist die wichtigste Behandlungsmaßnahme

Die nachfolgend aufgeführten Möglichkeiten präventiver und supportiv topischer Therapien erwiesen sich in Studi-

Hautarzt 2016 · 67:806–815 DOI 10.1007/s00105-016-3854-7

© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

C. Prodinger · A. Diem · J. W. Bauer · M. Laimer

Schleimhautbeteiligung bei Epidermolysis bullosa. Klinik und Therapiemaßnahmen

Zusammenfassung

Schleimhautläsionen kommen mit variabler Häufigkeit und Ausprägung bei allen Subtypen der hereditären Epidermolysis bullosa (EB), einer Gruppe von seltenen Genodermatosen, vor und tragen v. a. bei schweren dystrophen und junctionalen Subtypen zu erhöhter Morbidität und Mortalität bei. Mangels verfügbarer kurativer Therapien basiert das Management dieser Patienten auf symptomorientierten/pflegerischen Maßnahmen. Diesbezüglich stützen sich aktuelle Empfehlungen überwiegend auf Expertenmeinungen und Erfahrungen aus spezialisierten Zentren, da insbesondere

aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung randomisiert kontrollierte Studien nur schwer realisierbar sind. Gleichwohl lassen sich durch adäquat durchgeführte, präventive und supportive Therapiemaßnahmen Komplikationen vermeiden, Symptome deutlich lindern und die Lebensqualität der Patienten erheblich steigern.

Schlüsselwörter

Genodermatosen · Lebensqualität · Wundversorgung · Prävention · Multisystemerkrankung

Mucosal manifestations of epidermolysis bullosa. Clinical presentation and management

Abstract

Mucosal lesions occur with different prevalence and severity in all subtypes of hereditary epidermolysis bullosa (EB), a group of rare genodermatoses. They are associated with increased morbidity and mortality, especially in severe junctional and dystrophic subtypes. Despite progress in clinical approaches to curative therapy, the management of these patients is still primarily symptom-oriented. Current recommendations mainly rely on expert opinion and experience from health care professionals of specialized

centers, since the rarity of this disease largely limits the availability and feasibility of randomized controlled trials. Accurate preventive and supportive care measures, however, can significantly lessen symptoms, avoid/ameliorate complications, and enhance the quality of life of these patients.

Keywords

Genodermatoses · Quality of life · Wound care · Prevention · Multisystemic disease

en bzw. nach unseren Erfahrungen als zielführend.

Haberman-Sauger. Dieser Sauger (auch „special needs feeder“) für Säuglinge reduziert die notwendige Saugkraft und vermindert gleichzeitig den Hautkontakt zu hartem Plastik, wodurch das Risiko von Verletzungen der Schleimhaut und gleichzeitig der perioralen/nasalen Haut reduziert wird (Abb. 2; [14]).

Vaseline. Die Lippen von Neugeborenen/Kindern sollten durch mehrmals tägliche Anwendung von Vaseline geschützt werden, insbesondere bei der Durchführung von Hygienemaßnahmen und oralen Manipulationen [14, 15].

Punktion/Drainage. Aufgrund der erhöhten Verletzungsgefahr sollten Punktion/Drainage oraler Blasen (blut- oder flüssigkeitsgefüllt) vermieden werden. Meist öffnen sich diese Blasen spontan oder durch Zungendruck. Lediglich große, störend schmerzhaft Blasen können vorsichtig mit einer sterilen Nadel oder durch einen Skalpell-/Scherenschnitt geöffnet werden, um die Blasenexpansion durch den Flüssigkeitsdruck zu vermindern [15].

Sucralfat-Suspensionen. Diese Suspensionen (Ulcogant orale Suspension® – ca. 4-mal täglich Gurgeln und Einnehmen) erhöhen die Schleimhautresistenz gegenüber endogenen und exogenen Noxen durch Stimulation der physiologi-



Abb. 1 ▲ **a** Orale Schleimhautbeteiligung (abschwimmendes Schleimhautepithel an der Zunge, fibrinbelegte Erosionen) bei einem Kind (5 Monate alt) mit generalisierter schwerer Epidermolysis bullosa. **b** Kind (14 Monate alt) mit generalisierter, schwerer junctionaler Epidermolysis bullosa und (peri)nasalen krustösen Läsionen. **c** Orale Blasen/Erosionen, Mikrostomie, Obliteration des Vestibulum oris und exzessive Karies mit Zahnverlust bei einem 20-jährigen Patienten mit rezessiver dystropher Epidermolysis bullosa. **d** (Peri)anale Erosionen und Fissuren bei einem 6-jährigen Patienten mit junctionaler Epidermolysis bullosa



Abb. 2 ▲ Haberman-Sauger (auch „Haberman feeder“, „special needs feeder“), ursprünglich für Säuglinge mit Trinkschwäche und Gaumenspalte entworfen, eignet sich sehr gut für Säuglinge mit Epidermolysis bullosa und oropharyngealer Beteiligung aufgrund der Reduktion der notwendigen Saugstärke und des langen weichen Mundstückes. Das Risiko von Verletzungen der Schleimhaut und der perioralen/nasalen Haut wird dadurch vermindert

schen Mukosaprotektion (über Freisetzung von Prostaglandinen, Bikarbonatsekretion und Durchblutungsförderung) und reduzieren so die Entstehung und Dauer von oralen Schleimhautblasen und Ulzera, mindern assoziierte Schmerzen und Entzündungen der Gingiva [16, 17].

H₂-Rezeptorblocker Ranitidin. Mukosaprotektiv wirkt ebenso der H₂-Rezeptorblocker Ranitidin (Ulsal® – lösliche Tabletten, 2-mal täglich 2–4 mg/kg Körpergewicht), wodurch eine Linderung oropharyngealer Entzündungen erzielt werden kann.

Chlorhexidingluconat. Antiseptische, desinfizierende Mundspülungen mit Chlorhexidingluconat 0,12 % können das Auftreten von bakteriellen/fungalen Infektionen vermindern. Präventiv kann eine Anwendung im Intervall durchgeführt werden (2-mal täglich für 2 Wochen, Wiederholung alle 3 Monate) [18, 19].

Benzydaminhydrochlorid-Mundspray. Dieses Mundspray (Tantum verde®) wirkt entzündungshemmend, schmerzlindernd und antibakteriell.

Salbeitee und andere adstringierende und antiinflammatorische Teemischungen. In der Praxis haben sich auch regelmäßige Mundspülungen mit (abgekühltem) Salbeitee und anderen adstringierenden und antiinflammatorischen Teemischungen bewährt.

Polyvinylpyrrolidon-Natriumhyaluronat-Gel. Dieses Gel (Gelclair®) als Mundspülung oder direkt läsional appliziert kann durch Bildung eines Schutzfilms schmerzstillend wirken. Zu empfehlen ist eine Anwendung vor den Mahlzeiten [18].

Speichelersatzmittel und Mundwasserlösungen. Derartige Mittel (wie Sialin Sigma Lösung®, Biotene Mundwasser®) können ebenso zur Linderung von Schmerzen durch Feuchthalten der Schleimhaut und Bildung eines Schutzfilms beitragen.

Tab. 2 Klinische Zusammenfassung von Epidermolysis bullosa (EB)-Subtypen mit assoziierter Schleimhautbeteiligung [1]

	Orale Blasen, Ulzerationen	Zahnschmelzhypoplasie	Karies	Gastrointestinaltrakt	Urogenitaltrakt	Augen	Respirations-trakt	Risiko für Plattenepithelkarzinom bis zum 30. LJ ^a
EBS, lokalisiert	Erosionen in ca. 25 % v. a. in Kindheit		Normal					
EBS, generalisiert schwer	Häufig		Normal		2+ Obstipation			
EBS, generalisiert intermediär	Variabel		Normal					
JEB, generalisiert schwer	4+	4+	Exzessiv	3+	2+	3+	3+	Selten
JEB, generalisiert intermediär	1–3+	4+	Exzessiv	Keine – 2+	Keine – 2+	Keine – 2+	Keine – 2+	2+
JEB, lokalisiert	1+	4+	Exzessiv					
DDEB, generalisiert	3+		Normal	2+	Selten	1+		
DDEB, lokalisiert	1+		Normal			1+		
RDEB, lokalisiert								
RDEB, generalisiert schwer	4+		Exzessiv	4+	Selten	3+		3+
RDEB, generalisiert intermediär	2+		Ver mehrt	3–4+	Selten	2+		2+
RDEB inversa	4+		Ver mehrt	4+	4+			
Kindler-Syndrom	Häufig; Gingivahyperplasie		Ver mehrt	Kolitis, Ösophagusstenose, Ösophagitis	1+ (Ureterstenose)	Ektropium		Erhöht (v. a. nach dem 30. LJ)
EBS-K14, AR	3+		1+	2+ Obstipation	1+			
EBS mit muskulärer Dystrophie	1–2+	1–2+	Normal	Selten	Selten	Ptose	2+ (Granulationsgewebe/Stenose)	
EBS mit Pylorusatresie	3+		Normal	4+ Pylorusatresie				
JEB mit Pylorusatresie	Variabel	1+	Exzessiv	4+ (Pylorus-, Duodenum-, Anusatresie)	Multiple Malformationen	Variabel		
JEB inversa	Variabel	1+	Ver mehrt	2+				
JEB-LOC-Syndrom	4+ Larynx	3+	2+		1+	4+ Granulationen auf Konjunktiven, Augenlidgranulom, Symblepharon	4+	
JEB mit respiratorischer und renaler Beteiligung					Kongenitales nephrotisches Syndrom		Respiratorischer Distress, interstitielle Pneumopathie	(Tod im 1. Lebensmonat)

LJ Lebensjahr, AR autosomal rezessiv, EBS Epidermolysis bullosa simplex, JEB junctionale Epidermolysis bullosa, DDEB dominante dystrophe Epidermolysis bullosa, RDEB rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa, LOC laryngoonychokutan

^aRelative Häufigkeit: Graduierung: – (nicht vorhanden), selten, variabel, vermehrt, exzessiv; semiquantitative Graduierung 1+, 2+, 3+, 4+.

Nasengele/-salben. Mehrmals tägliche Anwendung von Nasengelen/-salben (z. B. Emser Nasensalbe sensitiv®; Hysan® Nasensalbe) sind v. a. bei JEB- und RDEB-Patienten perinasal als indifferente Pflege zu empfehlen. Auch Dexpanthenol-haltige Salben, Präparate mit Vitamin E (z. B. Nozoi-Nasenspray®) oder Vaseline zeigen hier als Hautschutz präventiv gute Ergebnisse [12].

Topische Lokalanästhetika. Topische Lokalanästhetika wie Lidocain kommen in Einzelfällen läsional zur Anwendung (z. B. Xylocain-viskös oral 2 %®) wie auch weitere schmerzstillende und antiseptisch wirkende Lösungen (z. B. Tetracain-HCl-Lösung 1 % Glycerol 20g (mit Saccharinum 0,01 %), Herviros®, Easyangin®-Gel oder Mundisal®-Gel).

Intra-/subkutane Lokalanästhetika. Bei Verwendung von intra-/subkutanen Lokalanästhetika (z. B. bei zahnärztlichen Eingriffen) sollten diese langsam und tief in das Gewebe injiziert werden, um iatrogene Gewebeschäden/Blasenbildung zu verhindern [18].

Orale Analgetika. Bei starken Schmerzen können orale Analgetika mit entzündungshemmender Komponente und am besten in flüssiger Form additiv verwendet werden. Transmukosale schmerzstillende Medikamente (z. B. intranasales Fentanyl und transbukale Opiode) können für kleine Eingriffe und Schmerzbelastungen von kurzer Dauer in Betracht gezogen werden [18].

Adäquate Zahnpflege und Mundhygiene. Diese sind wichtig und sollten so früh wie möglich begonnen werden (weiche, kleine Zahnbürsten oder Wattestäbchen, alkoholfreie antiseptische Spülungen, Fluoridsupplementierung) [15].

Mundöffnungstraining. Regelmäßiges tägliches Mundöffnungstraining stärkt die Muskulatur und erlaubt besseren Zugang zu Routinehygienemaßnahmen [15].

Hydrocortisoncreme, Triamcinolon oder Vaseline. Das Auftragen von Hydrocortisoncreme, Triamcinolon oder Vaseline

auf intraoral verwendete (v. a. zahnärztliche) Instrumente reduziert zusätzlich das Risiko von periinterventioneller Blasenbildung [15].

Erhaltung der Zähne/des Gebisses. Auf die Erhaltung der Zähne/des Gebisses sollte bei Patienten mit EB besonderes Augenmerk gelegt werden, da so das Risiko von Weichteiltraumata an der oropharyngealen Schleimhaut durch eine effiziente Mastikation reduziert wird [15].

Beteiligung des Gastrointestinaltraktes

Eine gastrointestinale Beteiligung ist überwiegend mit schweren Formen der EB assoziiert, wird jedoch kumulativ bei etwa 60 % aller Patienten beschrieben [11].

Eines der häufigsten Symptome im oberen Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) ist die Dysphagie, die v. a. bei Kindern mit RDEB (gs-RDEB in 80 %, RDEB inversa in 87 %) und JEB (bis zu 40 %) ab dem 10. Lebensmonat vorkommt. Ursächlich dafür sind meist Ösophagusstenosen durch intraluminalen Blasen, Narben und Web-Bildungen (bindegewebliche Strikturen), die in der gesamten Länge des Ösophagus auftreten können und in Ausdehnung und Aussehen variieren [11].

» Dysphagie zählt zu den häufigsten Symptomen bei Befall des oberen Gastrointestinaltraktes

Progressive Dysphagie führt bei längerem Bestehen zu schwerer Malnutrition, was wiederum die Ausbildung von Wundheilungsstörung, Immunschwäche, Dystrophie und Wachstumsbehinderung begünstigt. Das Risiko für Aspiration, Pneumonie und Sepsis ist konsekutiv erhöht. Malnutrition ist meist direkt proportional zum Schweregrad der EB und tritt überwiegend bei Patienten mit JEB und RDEB auf, die einem Circulus vitiosus von reduzierter Nahrungsaufnahme (durch u. a. orale Blasen, Dysphagie, Mikrostomie, Ösophagusste-

nosen) bei erhöhtem Bedarf (Wundheilung, Protein-/Blutverlust, chronische Inflammation und Infektion) unterliegen (katabole Stoffwechsellaage) [2, 20].

Weitere Komplikationen im oberen GI-Trakt sind prästenotische Ausdehnungen, Hiatushernie, gestörte Peristaltik, Atonie, gastroösophagealer Reflux (ca. 30 % aller Patienten, Prävalenz bis 75 % bei Kindern mit RDEB), Ösophagitis, intramurale Pseudodivertikel und Verkürzung der Speiseröhre [2, 11].

» Die katabole Stoffwechsellaage bei Epidermolysis bullosa bedarf besonderer Beachtung

Bedeutende Komplikation des unteren GI-Traktes ist die chronische Obstipation (Prävalenz ca. 20–40 % bei EBS und JEB, Prävalenz 40–75 % bei RDEB), die sowohl bei Patienten mit EBS und (häufiger und ausgeprägter) bei JEB und RDEB vorkommt [2]. Ursächlich sind vorwiegend verminderte Ballaststoffaufnahme und Defäkationsprobleme u. a. durch Strikturen/Stenosen, wodurch mechanischer Ileus, Megakolon, Koprostase und nicht zuletzt auch Darmperforationen resultieren können. Erosionen und Fissuren im Bereich des Anus können eine schmerzhafte Defäkation, mit konsekutiver Defäkationsreflexstörung oder Stuhlverhalt bedingen (Abb. 1d). Anale Stenosen kommen bei ca. 25 % der Patienten mit gs-RDEB und RDEB inversa vor, des Weiteren wurden rektaler Prolaps und Stenosen, perianale Fistel, Reizdarmsyndrom, Divertikulose, Hämorrhoiden und Invaginationen im Zusammenhang mit EB beschrieben [21].

Therapie

Malnutrition. Aufrechterhaltung einer adäquaten Nährstoffzufuhr mit ausreichend Ballaststoffen ist von großer Bedeutung. Malnutrition führt u. a. zu Gedeihstörungen, verzögerter Pubertät, Anämie und damit einer Kaskade von klinischen/biologischen Ereignissen, welche die weitere Wundheilung beeinträchtigen und die Fragilität der Haut erhöhen. Ernährungszustand, Bo-

dy-Mass-Index, Wachstumskurven (für pädiatrische Patienten) und Albuminspiegel (optimal >3 g/dl) sollten daher insbesondere bei Risikopatienten (JEB, DEB) überwacht werden. Regelmäßige, tägliche (mehrfache) Aufnahme von geringen Mengen an kalorienreichen pürierten oder flüssigen Lebensmitteln und supportive Nahrungsmittelergänzungen sind oft zielführend. Bedarfsgerecht sind weitere Maßnahmen zur Verbesserung der Ernährung zu treffen [2, 22].

Nasogastrale Sonden. Nasogastrale Sonden können bei schwerer oropharyngealer Beteiligung intermittierend verwendet werden, um das Risiko für Ulzerationen an Nase, Hypopharynx und Ösophagus durch innere Reibung zu reduzieren [11]. Ihr Irritationspotenzial beschränkt jedoch die Anwendung in der Praxis.

Perkutane endoskopische Gastrostomie. Eine perkutane endoskopische Gastrostomie („PEG-Sonde“) ist für EB-Patienten mit schwerer Unterernährung und Wachstumsverzögerung angezeigt. Die Indikation zur Anlage eines Gastrostomas sollte großzügig gestellt werden und besteht bei Patienten mit stark reduzierter oder fehlender oraler Nahrungsaufnahme und/oder deutlichem Gewichtsverlust trotz intensiver Ernährungsberatung. Regelmäßige Observation und spezielle Pflege der Haut im Bereich der Sondenanlage bei liegendem Gastrostoma/Magensonde sind notwendig, um frühzeitig etwaigen lokalen Komplikationen/Infektionen entgegenwirken zu können [2, 12]. Eine umfassende Wundpflegeberatung sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen.

Ösophagusstenose. Akute Symptome wie Schluckstörungen/Dysphagie können vorübergehend mit oralem Dexamethason oder Budesonid in Verneblerlösung (0,5 mg/2 ml Budesonid-Verneblerlösung mit 5 g Sucralose und Maltodextrin) behandelt werden [23]. Ausgeprägtere Stenosen des Ösophagus benötigen häufig jedoch eine interventionelle Dilatation, wobei generell die (fluoreszenzendoskopische) Ballondilatation gegenüber der klassischen

Bougierung aufgrund des geringeren Risikos iatrogenen Verletzungen bevorzugt wird [24]. Die Verabreichung von Glukokortikoiden prä- und postoperativ zeigt einen positiven protektiven Effekt. Ebenso scheint das direkt auf Granulationsgewebe aufgebrachte, antifibrotisch wirkende Agens Mitomycin C vielversprechend für die Prävention von Rezidivstenosen zu sein [25].

Gastroösophagealer Reflux. Bei indikativen gastrointestinalen bzw. respiratorischen Beschwerden (wie saurem Aufstoßen oder anhaltendem morgendlichem Reizhusten) sollte eine Abklärung des gastroösophagealen Refluxes (GÖR) erfolgen. Nach Diagnosestellung hilft eine Behandlung mit Domperidon (0,2–0,6 mg/kg, bis zu 3-mal täglich), dem H_2 -Blocker Ranitidin (2–4 mg/kg 1- bis 2-mal täglich) und/oder Protonenpumpeninhibitoren Patienten mit schwerer Symptomatik. Die Behandlung scheint auch zu guten Langzeitergebnissen bezüglich der Prävention von Ösophagusstenosen beizutragen. Eindickung der Milch für Kleinkinder kann ebenso hilfreich sein [2].

Obstipation. Präventiv ist die Gabe von ausreichend Flüssigkeit und frischen, verdünnten Fruchtsäften für Säuglinge bzw. Kleinkinder zu empfehlen. Später sind Laktulose und ballaststoffreiche Nahrungsergänzungsmittel sowie Polyethylenglycol-basierte Abführmittel (ein bis zwei Beutel, zweimal täglich), ggf. mit dem Zusatz von Senna als propulsivem Wirkstoff, vorteilhaft. Verwendung von Gleitmittel in Form von Zäpfchen (z. B. Glycerin) und Klistiere sind in der Regel wegen der Verletzungsgefahr eher zu vermeiden und auch weniger erfolgreich [2, 26, 27].

Perianale Beteiligung. Bei peri-/analen Blasen und Ulzerationen trägt topisches Sucralfat zur verbesserten Abheilung und Verminderung von Wundschmerzen bei. Auch die Kombination mit Cavilon® (bildet atmungsfähigen, transparenten Schutzfilm auf der Haut) zeigt nach unseren Erfahrungen gute Erfolge bezüglich peri-/analer Schmerzreduktion bei EB-Patienten. Bei Analfissuren

sollten nichtchirurgische Maßnahmen (wie z. B. topisches Diltiazem und Glyceroltrinitrat) gegenüber der chirurgischen Sanierung bevorzugt werden [18, 28].

Beteiligung des Respirationstraktes

Blasen können an praktisch jeder Schleimhautoberfläche auftreten, v. a. aber oropharyngeal und seltener auch in Larynx, Trachea und Bronchien. Laryngeale und tracheale Mukosa sind insbesondere bei schweren Formen von EB (JEB, RDEB, aber auch gs-EBS, EBS-assoziiertes laryngo-onycho-kutanes [LOC]-Syndrom) [29] involviert und können ernsthafte respiratorische Krisen mit potenziell letalem Verlauf verursachen. Die Prävalenz von inspiratorischem Stridor reicht von 3,5 % bei EBS bis 44 % bei JEB, die Prävalenz laryngealer Stenosen und Obstruktion liegt zwischen 12 und 26 % bei JEB.

» Inspiratorischer Stridor bedarf weiterführender Abklärung

Komplikationen durch Blasenbildungen und Ulzerationen umfassen Weichteilödeme, Verdickung/Vernarbung von Stimmbändern (Heiserkeit!), Dysphonie, inspiratorischen Stridor, luminale Web-Bildungen, obliterierende Wucherungen von Granulationsgewebe, submuköse Zystenbildung infolge der Okklusion seromuzinöser Drüsen (Ausführungsgänge) sowie sub-/glottische Stenosen bis hin zum kompletten Atemwegverschluss. Verletzungen der Atemwege können spontan entstehen, aber auch durch Schreien, respiratorische Infekte mit Husten und gastroösophagealem Reflux provoziert werden [30].

Therapie

Laryngoskopie. Bei Verwendung eines Laryngoskops bzw. anderer Instrumente, die in den Rachen eingeführt werden, sollte ausreichend Gleitmittel benutzt werden, um Reibung an den oropharyngealen Strukturen zu minimieren.

Bei starker Schmerzhaftigkeit bzw. auch prophylaktisch kann vor dem Einführen Lidocain-Gel 2 % appliziert werden [18, 31].

Adrenalinvernebler, befeuchteter Sauerstoff und topisches Dexamethason.

Diese Maßnahmen/Substanzen können bei mildem Stridor symptomlindernd wirken [2].

Chirurgie oder Lasertherapie/-ablation. Chirurgische Interventionen können bei Vorhandensein von extensiven laryngealen oder trachealen Narben, Schleimhautmembranen und Granulationsgewebe zur Korrektur notwendig sein [32].

Supraglottoplastik. Bei schwerer Laryngomalazie führte eine Supraglottoplastik nach (allerdings nur vereinzelt) Erfahrungsberichten bei Patienten mit JEB zu relativ guten Ergebnissen und nur minimalen iatrogenen Verletzungen [32].

Tracheotomie. Sie ist akuten Fällen von Larynxstenosen zur Sicherstellung der Beatmung und frühzeitig bei klinischem Verdacht (wie inspiratorischem Stridor, pathologische O₂-Sättigung) auf eine kritische Atemwegstenose indiziert [30].

Intubationen. Sie können auch bei EB-Patienten durchgeführt werden und verursachen nicht unweigerlich traumatische Schäden. Verengte Atemwege und Narben/Strikturen sub-/glottisch sowie im Bereich der Stimmlippen können den Vorgang jedoch verkomplizieren. Für die Laryngoskopie eignet sich der gebogene Macintosh-Spatel (ohne Aufladen der Epiglottis; viel Gleitmittel verwenden!). Auch eine fiberoptische Intubation ist zu erwägen. Angewandte Endotrachealtuben sollten kleiner als altersüblich sein [31, 33].

Augenbeteiligung

Okulare Abnormalitäten bei EB können akut oder chronisch, symptomatisch oder asymptomatisch sein und mit variablem klinischem Schweregrad verlaufen, der von milder konjunktivaler Irritation bis hin zu schwerer Vernarbung von Augen-

lidern, Hornhaut und den Konjunktiven mit Visuseinschränkungen oder Erblindung reicht. Die Häufigkeit von Augenkomplikationen beträgt 12, 40, 4 und 51 % bei Kindern mit EBS, JEB, DDEB und RDEB [34].

» Augenbeteiligung findet sich bei mehr als der Hälfte der RDEB-Patienten

Das breite Spektrum an Symptomen umfasst unter anderem Xerophthalmie, Hyperlakrimation, Photophobie, Schmerzen und Epiphora sowie Komplikationen wie Blepharitis, Symblepharon, Ektropium, Obstruktion des Ductus lacrimalis, Amblyopie, Strabismus oder Netzhautablösung. Komplikationen an der Hornhaut (Abrasion, Vernarbung, Pannusbildung) sind v. a. bei RDEB häufig, wo sie bei ca. 70 % aller Patienten auftreten [35].

Therapie

Künstliche Tränen, Eigenserumaugentropfen bzw. Augengele mit Lanolin, konservierungsmittelfreie Präparate. Zum Schutz der Augen vor dem Austrocknen bzw. bei Reizzuständen können mehrmals täglich künstliche Tränen, Eigenserumaugentropfen bzw. Augengele mit Lanolin und konservierungsmittelfreie Präparate (z. B. Augentropfen mit Hyaluronsäure, Polyethylen/Propylenglykol, Hypromellose oder Carboxymethylcellulose mit hoher Viskosität und guten Haftungseigenschaften) appliziert werden [2].

Weiche Kontaktlinsen. Beispielsweise Silicon-Hydrogel-Kontaktlinsen können das Epithel stabilisieren und führen zu einem Ausgleich der kornealen Irregularitäten, wodurch der Visus verbessert wird. Bei Vernarbungen können evtl. auch Sklerallinsen Hornhautunebenheiten optisch korrigieren [35].

Topische antibiotische Cremes. Zur Behandlung von Hornhauterosionen haben sich topische antibiotische Cremes und Cicalcol® (Poly[carboxymethylglucosesul-

fat], ThéaPharma) als hilfreich erwiesen [18].

Plastische Augenlidoperationen und Hornhautchirurgie. Bei Patienten mit EB können plastische Augenlidoperationen (z. B. Tarsorrhaphien/Lidspaltenverkleinerung, Verschiebepplastiken) und Hornhautchirurgie (z. B. Amnionmembrandeckung, Keratoplastik) indiziert sein [2].

Augenreiben und -irritationen. Diese sollten möglichst vermieden werden. Komfortmaßnahmen inkludieren das Meiden von grellem Licht, Tragen von protektiven (Sonnen-)Brillen und Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika bei Schmerzen, die auch in topischer Form bei akuter Hornhautabrasion appliziert werden können [18].

Beteiligung des Urogenitaltraktes

Multiple Komplikationen können bei Patienten mit EB im gesamten Urogenitaltrakt auftreten, wobei Dysurie, Meatusstenose, (Uro-)Sepsis und Hämaturie am häufigsten sind. Als erste klinische Zeichen imponieren meist Mikrohämaturie oder episodische Makrohämaturie sowie rezidivierende Harnwegsinfekte aufgrund urogenitaler Stenosen. Eine gefürchtete Komplikation ist das Nierenversagen als zweithäufigste Todesursache nach metastasierenden Plattenepithelkarzinomen bei Patienten mit gs-RDEB (kumulatives Mortalitätsrisiko 16 %) [36].

» Mikro- oder Makrohämaturie sind frühe Zeichen einer Beteiligung des Urogenitaltraktes

Weitere Komplikationen umfassen neben Hypospadie, Epispadie und Fusion der Labien auch Obstruktion des vesikourethralen/-ureteralen Überganges durch Vernarbungen und Fibrose des Urothels, Hydroureteronephrose, Blasenhypertrophie, renale Hypertension und Niereninsuffizienz (durch postinfektiöse Glomerulonephritis, Amyloidose, IgA-Nephropathie). Die Häufigkeit von

urologischen Komplikationen beträgt in Abhängigkeit vom EB-Subtyp 16–31 %, wobei diese am häufigsten bei gs-JEB und JEB mit Pylorusatresie gefolgt von RDEB manifest werden [38].

Therapie

Überprüfung der Nierenfunktion. Regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion (Urinanalyse, Urea, Kreatinin, Elektrolyte, Blutdruck) und Sonographie des urogenitalen Traktes, insbesondere bei gs-JEB und RDEB, sind essenziell, v. a. wenn Hinweise auf eine Uropathie (z. B. Harnentleerungsstörungen, Hämaturie) oder Nephropathie bestehen [38].

Harnwegskatheter. Diese sollten, sofern indiziert, vor dem Einführen ausreichend mit Gleitgel (z. B. Vaseline) benetzt werden (auch hier kann Lidocain 2 % als Gleitgel verwendet werden).

Lokaltherapie von Schleimhautläsionen. Sie erfolgt analog zur Therapie der oropharyngealen Schleimhautläsionen (s. oben).

Interventionelle Eingriffe und urologisch-chirurgische Rekonstruktionen. Bei Bedarf und nur nach sorgfältiger Abwägung von Risiko/Nutzen sollten interventionelle Eingriffe und urologisch-chirurgische Rekonstruktionen wie z. B. Zystoskopie, Harnröhrendilatation, Meatotomie, Ureterosigmoidostomie durchgeführt werden. Dabei gilt es zu bedenken, dass Operationen von kleinen Läsionen/Abnormalitäten an der Spitze der Urethra aufgrund der assoziierten hohen Komplikationsrate nicht ohne dringliche Indikation versucht werden sollten [38].

Vaginale Entbindung. Es besteht auch bei Patienten mit JEB und RDEB keine absolute Kontraindikation für eine vaginale Entbindung, sofern das Ausmaß der Blasen an den genitalen Schleimhäuten begrenzt ist [37].

Fazit für die Praxis

- Die Komplexität der Multisystemerkrankung EB hat mit ihren vielfältigen

Manifestationen an den Schleimhäuten enorme Auswirkungen auf die Lebensqualität betroffener Patienten und ihrer Familien.

- Optimierte Wundversorgung erfordert primär einen interdisziplinär koordinierten Ansatz.
- Bis zur breiten Verfügbarkeit einer kurativen Therapie sind bei Schleimhautmanifestationen großteils auf Erfahrungswerten basierende supportive pflegerische Maßnahmen essenziell, um Symptome und Komplikationen erträglicher zu machen.

Korrespondenzadresse

Dr. C. Proding

Universitätsklinik für Dermatologie,
Universitätsklinikum Salzburg
Müllner Hauptstr. 48, 5020 Salzburg, Österreich
ch.proding@salk.at

Open access funding provided by Paracelsus Medical University.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Proding, A. Diem, J.W. Bauer und M. Laimer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Fine JD, Eady RA, Bauer EA et al (2008) The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 58(6):931–950
2. Fine JD, Mellerio JE (2009) Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: Part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol* 61(3):367–384

3. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA et al (2014) Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 70(6):1103–1126
4. Laimer M, Proding C, Bauer JW (2015) Hereditary epidermolysis bullosa. *J Dtsch Dermatol Ges* 13(11):1125–1133
5. Pope E, Lara-Corralles I, Mellerio J et al (2012) A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 67(5):904–917
6. Fine JD (2010) Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 5:12. doi:10.1186/1750-1172-5-12
7. Wright JT, Fine JD, Johnson LB (1991) Oral soft tissues in hereditary epidermolysis bullosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71:440–446
8. Leal SC, Lia EN, Amorim R, Dos Santos MV et al (2016) Higher dental caries prevalence and its association with dietary habits and physical limitation in epidermolysis bullosa patients: A case control study. *J Contemp Dent Pract* 17(3):211–216
9. Wright JT, Johnson LB, Fine JD (1993) Development defects of enamel in humans with hereditary epidermolysis bullosa. *Arch Oral Biol* 38:945–955
10. Harris JC, Bryan RA, Lucas VS, Roberts GJ (2001) Dental disease and caries related microflora in children with dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Dent* 23:438–443
11. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C (2008) Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: Cumulative experience of the National EB Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46(2):147–158
12. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E et al (2014) Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 9(1):76. doi:10.1186/1750-1172-9-76
13. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C (2009) Inherited epidermolysis bullosa (EB) and the risk of life-threatening skin-derived cancers: experience of the National EB Registry, 1986–2006. *J Am Acad Dermatol* 60:203–211
14. Denyer J, Pillay E Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. <http://www.debra-international.org/med-professionals/best-clinical-practice-guidelines-bcpg/>. Zugriffen: 25. Juni 2016
15. Krämer SM, Serrano MC, Zillmann G et al (2012) Oral health care for patients with epidermolysis bullosa - best clinical practice guidelines. *Int J Paediatr Dent* 22(Suppl 1):1–35
16. Marini I, Vecchiet F (2001) Sucralfate: A help during oral management in patients with epidermolysis bullosa. *J Periodontol* 72:691–695
17. Hollander D, Tarnawski A (1990) The protective and therapeutic mechanisms of sucralfate. *Scand J Gastroenterol Suppl* 173:1–5
18. Goldschneider KR, Good J, Harrop E et al (2014) Pain care for patients with epidermolysis bullosa: Best care practice guidelines. *BMC Med* 12(1):178. doi:10.1186/s12916-014-0178-2
19. Mellerio JE (2010) Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 28:267–269
20. Hubbard L, Haynes L, Sklar M, Martinez AE, Mellerio JE (2011) The challenges of meeting nutritional requirements in children and adults with epidermolysis bullosa: Proceedings of a multidisciplinary team study day. *Clin Exp Dermatol* 36(6):579–583
21. Travis SP, McGrath JA, Turnbull AJ et al (1992) Oral and gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa. *Lancet* 340(8834-8835):1505–1506

22. Haynes L (2006) Nutritional support for children with epidermolysis bullosa. *Br J Nurs* 15(20):1097–1101
23. Zanini A, Guez S, Salera S et al (2014) Oral viscous budesonide as a first-line approach to esophageal stenosis in epidermolysis bullosa: An open-label trial in six children. *Paediatr Drugs* 16(5):391–395
24. Azizkhan RG, Stehr W, Cohen AP, Wittkugel E et al (2006) Esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: An 11-year experience with fluoroscopically guided balloon dilatation. *J Pediatr Surg* 41(1):55–60
25. Rosseneu S, Afzal N, Yerushalmi B et al (2007) Topical application of mitomycin-C in oesophageal strictures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44(3):336–341
26. Belsey JD, Geraint M, Dixon TA (2010) Systematic review and meta analysis: Polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. *Int J Clin Pract* 64:944–955
27. Hanson S, Bansal N (2006) The clinical effectiveness of Movicol in children with severe constipation: An outcome audit. *Paediatr Nurs* 18:24–28
28. Poh A, Tan KY, Seow-Choen F (2010) Innovations in chronic anal fissure treatment: A systematic review. *World J Gastrointest Surg* 27:231–241
29. Cohn HI, Murrell DF (2010) Laryngo-onychocutaneous syndrome. *Dermatol Clin* 28(1):89–92
30. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C (2007) Tracheolaryngeal complications of inherited epidermolysis bullosa. *Laryngoscope* 117(9):1652–1660
31. Saraf SV, Mandawade NJ, Gore SK, Padhye UD, Pereira CS (2013) Epidermolysis bullosa: Careful monitoring and no touch principle for anesthesia management. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 29(3):390–393
32. Hore I, Bajaj Y, Denyer J et al (2007) The management of general and disease specific ENT problems in children with epidermolysis bullosa – a retrospective case note review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71(3):385–391
33. Narejo A, Khan M, Alotaibi W, Khan M (2016) Anesthetic consideration in dystrophic epidermolysis bullosa. *Saudi J Anaesth* 10(1):110–112
34. Figueira EC, Murrell DF, Coroneo MT (2010) Ophthalmic involvement in inherited epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 28(1):143–152
35. Fine JD, Johnson LB, Weiner M et al (2004) Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: Experience of the national epidermolysis bullosa registry. *Am J Ophthalmol* 138:254–262
36. Fine JD, Johnson LB, Weiner M (2004) Inherited epidermolysis bullosa and the risk of death from renal disease: Experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Kidney Dis* 44(4):651–660
37. Almaani N, Mellerio JE (2010) Genitourinary tract involvement in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 28(2):343–346
38. Kajbafzadeh AM, Elmi A, Mazaheri P et al (2010) Genitourinary involvement in epidermolysis bullosa: Clinical presentations and therapeutic challenges. *BJU Int* 106(11):1763–1766

Neue genetische Ursachen für Migräne entdeckt

Einem internationalen Konsortium, an dem auch Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) beteiligt sind, ist es gelungen, rund 30 neue genetische Risikofaktoren zu identifizieren, die mit Migräneerkrankungen zusammenhängen. Da viele dieser Genvarianten in der Nähe oder in Bereichen liegen, die das Gefäßsystem regulieren, stützen diese Erkenntnisse die Theorie, dass eine Störung der Blutversorgung im Gehirn Migräneanfälle auslösen kann. Die Ergebnisse dieser Studie erscheinen in der Fachzeitschrift *Nature Genetics*.

Migräne ist eine neurologische Erkrankung, von der weltweit jede siebte Person betroffen ist. Über die molekularen Ursachen der Migräne ist bislang allerdings wenig bekannt, was die Suche nach geeigneten Therapien erschwert. In der bislang weltweit größten Studie haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 12 Ländern die DNA-Proben von 375.000 Personen aus Europa, Amerika und Australien verglichen, von denen 60.000 an Migräne leiden. Von Millionen genetischen Varianten, die die Forscherinnen und Forscher analysiert haben, konnten sie 38 unabhängige Genregionen im Erbgut identifizieren, die mit Migräne in Verbindung stehen.

„Interessanterweise ist von rund zehn dieser Gene bereits bekannt, dass sie in Verbindung mit Erkrankungen der Blut- und Lymphgefäße stehen“, sagt Professor Stefan Schreiber, Institut für Klinische Molekularbiologie, Medizinische Fakultät der CAU und Co-Autor dieser Studie. Vier weitere der identifizierten Gene steuern die Aufrechterhaltung der Gefäßspannung.

Somit zeigt diese Studie, dass eine Fehlregulation im Blutkreislaufsystem mit Migräne zusammenhängt. „Diese Ergebnisse ermöglichen es jetzt, personalisierte Therapien für Patientinnen und Patienten mit Migräne zu entwickeln“, sagt Schreiber.

Die weltweit größte Studie wurde von Mitgliedern des International Headache Genetics Consortium (IHGC) durchgeführt. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 12 Ländern haben dafür die Daten von 22 genomweiten Assoziationsstudien vereint

und nach genetischen Variationen im Genom gesucht, die das Risiko, an Migräne zu erkranken, erhöhen.

Originalpublikation:

Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine (2016). Padhraig Gormley, Verner Anttila, Bendik S Winsvold et al. *Nature Genetics*. doi: 10.1038/ng.3598

Kontakt:

Prof. Dr. med. Stefan Schreiber
Institut für Klinische Molekularbiologie
E-Mail: s.schreiber@mucosa.de